# Modellversuche zur Synthese von Nucleinsäuren

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde genehmigt von der Philosophischen Fakultät der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

von

**Heinz Heimhold**

aus Berlin

Tag der mündlichen Prüfung: 30. November 1933
Tag der Promotion: 28. Februar 1934

Meißner & Wermke G. m. b. H., Berlin SO 16

1934

153

Referenten: Professor Dr. Schlenk,
Professor Dr. Bodenstein

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen Eltern in Dankbarkeit

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550810_0170

# Theoretischer Teil.

Die Nucleinsäuren sind in der letzten Zeit wieder sehr in den Vordergrund des Interesses der Chemiker und Physiologen gerückt, seit nämlich bekannt geworden ist, daß sie nicht nur die wesentlichen Bausteine der Zellkerne darstellen — was man ja seit langem weiß —, sondern daß auch das Co-Ferment der alkoholischen Gärung und das Co-Ferment der Zucker-hydrolysierenden Vorgänge im Muskel zu den Nucleinsäuren gehört[1]). Es ist das die Adenosinphosphorsäure, die auch deswegen von eminenter, biochemischer Bedeutung ist, weil sie möglicherweise ein Hormon der Herztätigkeit darstellt[2]).

Ferner ist durch Untersuchungen der letzten Zeit bekannt geworden, daß der gesamte Komplex des Vitamins B chemisch in die Reihe der Nucleinsäuren gehört. Für das Vitamin $B_1$, das nach Windaus, Tschesche und Ruhkopf[3]) die Formel $C_{12}H_{16}ON_4S$, nach Sato Ohdake[4]) die Formel $C_{12}H_{18}O_2N_4S$ besitzt[5]), liegen besonders von Heyroth und Loofbourow[6]) Untersuchungen vor, die folgendes ergeben haben: Das Absorptionsspektrum von Vitamin $B_1$-Lösungen ist nicht zu unterscheiden von den Spektren typischer Purin- und Pyrimidinderivate.

Auch lassen sich die bisherigen Angaben von Windaus und seinen Mitarbeitern sehr gut mit der Auffassung in Einklang bringen, daß es sich beim Vitamin $B_1$ um einen Purin- oder Pyrimidinabkömmling handelt, der an einem Ringkohlenstoffatom eine doppeltgebundene Imingruppe und an einem anderen ein doppeltgebundenes Schwefelatom enthält.

Auch bezüglich des Vitamins $B_2$ haben Ellinger und Koschara[7]), sowie Kuhn, Wagner-Jauregg und Györ-

---

[1]) Vgl. die Arbeiten von Euler und Mitarbeitern, sowie von Lohmann.

[2]) A. N. Drury. J. Physiol. **74**, 147 (1932); siehe dagegen aber Krayer. C. **1932** I 1118.

[3]) Nachr. Ges. Wiss. Göttingen, Math. phys. Klasse **1932**, 342.

[4]) C. **1932** II 2071, 2202.

[5]) Windaus deutet letztere als $C_{12}H_{16}ON_4S + H_2O$, doch ist das nach einer ganz neuen Veröffentlichung von Jansen, Wibaut, Harber und Wierdi (R. **52**, 366 [1933]) nicht stichhaltig.

[6]) Nature **130**, 773 (1932); C. **1932** I 191; Nature **131** 92 (1933). Vgl. auch Bowden und Snow. C. **1932** II 2673.

[7]) B. **66**, 315 (1933).

g y i[8]) festgestellt, daß es nach seinen Eigenschaften sicher zu den Purinen gehört; es ist am ähnlichsten im Absorptionsspektrum und den chemischen Eigenschaften dem Xanthopterin, dem von Wieland und Schöpf[9]) aufgeklärten Farbstoff des Zitronenfalters.

Ueber das Vitamin $B_4$, dessen Reindarstellung vor kurzer Zeit Barnes, O'Brien und Reader[10]) gelungen ist, hat Tschesche[11]) vor ganz kurzer Zeit die überraschende Behauptung aufgestellt, daß es Adenin sei. Diese Behauptung ist zwar von den englischen Forschern[12]) für unrichtig erklärt worden, auf jeden Fall aber ergibt sich aus dieser Sachlage, daß es sich auch beim Vitamin $B_4$ um einen dem Adenin in seinen Eigenschaften doch recht nahestehenden Körper handeln muß.

Diese kurze Uebersicht zeigt aufs deutlichste die biologische Bedeutung der Nucleinsäuren. Die Tatsache, daß diese Verbindungen als einzelne Stoffe keineswegs ganz leicht zugänglich sind, läßt es wünschenswert erscheinen, auf ihre Synthese hinzuarbeiten. Der Erforschung des Geländes ist die vorliegende Arbeit gewidmet.

## I.

Unsere Kenntnis über die Nucleinsäuren der Purin- und Pyrimidinreihe ist soweit gesichert, daß die Struktur der in Frage kommenden Purin- und Pyrimidinderivate selbst und die Natur des Zuckers klar sind.

Bezüglich der Ringstruktur der Ribose ist von Bredereck[13]) und von Levene[14]) auf verschiedenen Wegen das gleiche Resultat erhalten worden, daß nämlich die Ribose mit dem stickstoffhaltigen Molekül durch das Kohlenstoffatom 1 verknüpft ist und einen furoiden Ring enthält. Daß in der Stellung 5 die Phosphorsäure sitzt, ist an sich wahrscheinlich und durch eine Untersuchung von Levene und Simms[15]) noch exakt bewiesen worden.

Das schwierigste Problem war die Bestimmung der Stelle, an der der Zucker im Purin- oder Pyrimidinring haftet. Da alle natürlichen Puringlukoside sich bei der Hydrolyse gleich ver-

---

[8]) B. **66**, 317, 576 (1933).

[9]) B. **58**, 2178 (1925).

[10]) Proceed. Physiol. Soc. **1932**, Juli 2, Journ. Physiol. **75** (1933) — Bio. J. **26**, 2035 (1932).

[11]) B. **66**, 581 (1933).

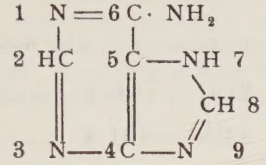
[12]) Nature **131**, 617 (1933).

[13]) B. **65**, 1830 (1932), **66**, 198 (1933). Nachweis der freien—$CH_2OH$ Gruppe durch Triphenylmethylierung.

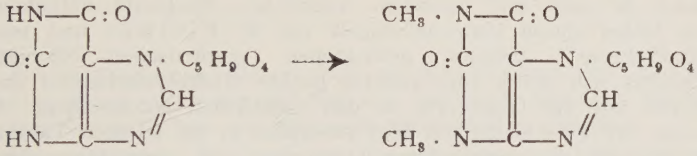
[14]) J. Biol. Chy. **97**, 491 (1932). Darstellung und Aufklärung der 2, 3, 5-Trimethylribose.

[15]) J. Biol. Chy. **65**, 31 (1925), vgl. Levene und Mori, J. Biol. Chy. **81**, 215 (1929).

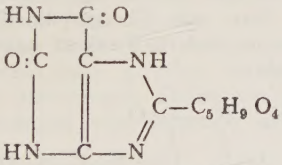
halten, ist zu schließen, daß sie auch gleich gebaut sind. Es genügt daher die Betrachtung eines einzelnen Falles, des Adenins:



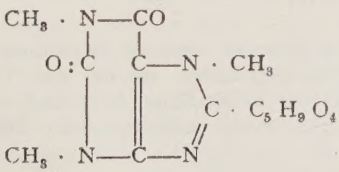
Ringatom 6 kommt natürlich nicht in Frage, Ringatom 2 deshalb nicht, weil es in Guanosin substituiert ist. An 1 und 3 kann der Zuckerrest nicht sitzen, weil im Adenin die Möglichkeit zur Tautomerisierung fehlt. Es bleiben also nur die Stellungen 7[16]) und 8. Daß der Zucker am Atom 7 sitzt, ist an sich wahrscheinlicher. Levene hat folgenden eindeutigen Beweis geliefert: Xanthosin wird von Diazomethan in 1 und 3 methyliert, es entsteht Theophyllinribosid:



Hätte Xanthosin den Zuckerrest am Kohlenstoffatom 8, gemäß folgender Formel:



so hätte Methylierung in den Stellen 1, 3 und 7, d. h. Bildung von Koffeinribosid stattfinden müssen:

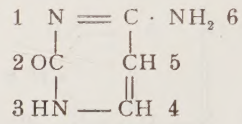


was wie gesagt nicht der Fall ist.

---

[16]) Zwischen 7 und 9 ist hier, wie in der Purinreihe häufig, nicht zu entscheiden.

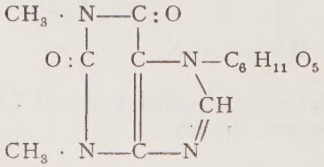
Bezüglich der Pyrimidinglukoside kann man eine analoge Betrachtung anstellen, was am Beispiel des Cytosins geschehen möge:



In Stellung 6 kann der Zucker nicht haften, weil dieselbe im Cytidin durch $NH_2$ besetzt ist, am Atom 5 nicht, weil man Uridin in 5-Nitrouridin überführen kann. Aus ähnlichen Gründen wie oben bei der Besprechung des Adenins kommen auch die anderen Stellen nicht in Frage, bis auf Stellung 3.

War somit der Weg für die Synthese vorgezeichnet, so ist es doch bisher nicht möglich gewesen, irgendeine natürliche Nucleinsäure, ja auch nur irgendein natürliches Nucleosid aufzubauen. Die bisher durch Untersuchungen von E. Fischer und seinen Mitarbeitern[17]) bekannt gewordenen synthetischen Nucleoside zeichnen sich durch eine abnorm leichte Hydrolysierbarkeit durch Säuren aus, im Gegensatz zu den natürlichen Nucleosiden. Der Grund der Verschiedenheit liegt zweifellos in der leichten Tautomerisierbarkeit der verwendeten Oxypurine und -pyrimidine, beziehungsweise ihrer Silbersalze.

Am ähnlichsten ist den natürlichen Nucleosiden strukturell das Theophyllinglucosid, das aus Theophyllinsilber und Acetobromglucose aufgebaut, keine andere Struktur haben kann als die eines Theophyllin-7-glucosids:

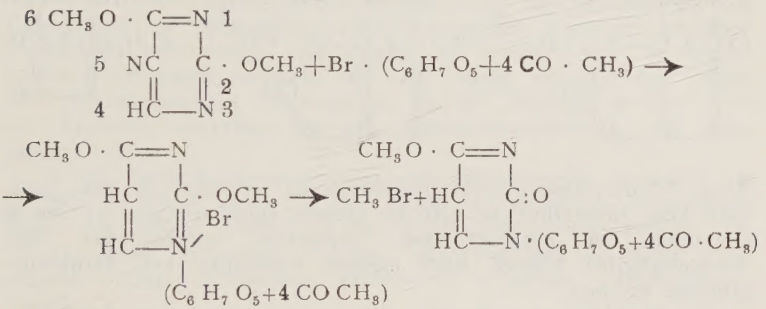


Das Theobrominglucosid, das, in derselben Weise aufgebaut, noch viel leichter hydrolysierbar ist als das Theophyllinglucosid, kann seinen Zuckerrest in Stellung 1, 2 und 6 enthalten; es ist anzunehmen, daß die beiden letztgenannten Stellen vor allem in Frage kommen.

---

[17]) Fischer B. **47**, 3193 (1914), F. und Helferich B. **47**, 210 (1914), F. und Fodor B. **47**, 1058 (1914), Helferich und Kühlewein B. **53**, 17 (1920), F., Helferich und Ostmann B. **53**, 873 (1920). Vgl. Fröschl, Zellner und Zak, M. **55**, 25 (1930).

Den entscheidenden Schritt auf dem Wege zur Synthese der natürlichen Nucleinsäuren hat eine Entdeckung von Hilbert und Johnson[18]) 1930 ermöglicht. Sie haben folgende Feststellung gemacht: Wenn man Dimethoxypyrimidin auf Acetobromglucose einwirken läßt, so bildet sich unter Abspaltung von Brommethyl das Acetylderivat des 3-Glucosido-6-methoxypyrimidins. Der Mechanismus der Synthese geht aus folgenden Formeln hervor:



Acetobromglucose addiert sich an das Stickstoffatom 3, das ionogene Brom tritt dann mit dem am Sauerstoff sitzenden Methyl aus und hinterläßt ein am Stickstoff substituiertes Molekül.

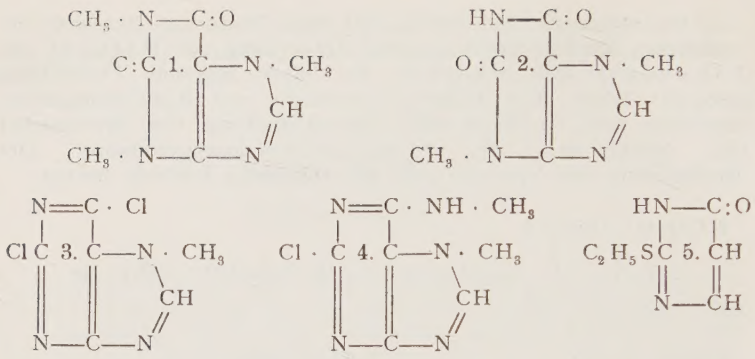
Diese wichtige Synthese, die in den letzten Jahren keinen weiteren Bearbeiter mehr gefunden hat, lud zu einer Untersuchung ein, die 1. den Mechanismus der Reaktion und 2. vor allem die Möglichkeit ihrer Ausdehnung auf die Purinreihe und auf substituierte Methoxypyrimidine und -purine, z. B. Chlorverbindungen dieser Stoffe, klarzulegen hatte. Nur so konnte der Weg zur Synthese von solchen Nucleosiden gebahnt werden, die den Zuckerrest an verschiedenen, bestimmten Stellen im Molekül tragen, und die aus mancherlei Gründen von Interesse sind.

## II.

## Versuche in der Pyrimidinreihe.

1. Die erste Aufgabe, die zu lösen war, war die Frage der Nachweisbarkeit der Methylgruppe in den verschiedenen Stellungen im Molekül. Ich konnte durch eine Reihe von Versuchen zeigen, daß Methoxylgruppen in der üblichen Weise nachgewiesen werden können, daß Methylgruppen hingegen, die an Kernstickstoff gebunden sind, unter den Bedingungen der Zeisel-bestimmung nicht abgespalten werden. So lieferten kein Jodmethyl: Coffein (Formel 1), Theobromin (Formel 2) und 2,6-Dichlor-7-methylpurin (Formel 3).

[18]) Am. Soc. **53**, 4491 (1930).



Auch 6-Methylamino-2-chlor-7-methylpurin (Formel 4) gab praktisch kein Jodmethyl, so daß die Gefahr eines Irrtums bei den in folgendem zu besprechenden Versuchen ausgeschaltet war. Schwierigkeiten können nach meinen Versuchen nur Aethylthiogruppen machen.

2-Aethylthio-6-oxypyrimidin (Formel 5) gab zwar beim Behandeln mit Jodwasserstoffsäure Jodäthyl, das indes in keinem stöchiometrischen Verhältnis zur angewandten Substanzmenge stand, weil ein Teil des Moleküls unter Bildung von Aethylmercaptan zersetzt wird.

In diesem Zusammenhang interessierte mich auch die Frage, ob es möglich ist, die Aminogruppe in einem Pyrimidin in der üblichen Weise zu acetylieren. Am Beispiel des Cytosinmethyläthers[19]) stellte ich zu meiner Ueberraschung fest, daß dies mit Acetylchlorid offenbar nicht möglich ist. Ich erhielt in sehr geringer Menge eine bei 279° schmelzende Substanz, die der Analyse nach durch eine Aufspaltung des Moleküls entstanden zu sein scheint[20]).

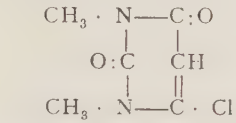
2. Während Hilbert und Johnson nur das 2-6-Dimethoxypyrimidin auf seine Umlagerungsfähigkeit untersucht haben, habe ich mich vor allem mit dem aus Barbitursäure leicht zugänglichen 2,6-Dimethoxy-4-chlorpyrimidin[21]) beschäftigt. Auch diese Verbindung läßt sich umlagern, doch ist ihr Verhalten in sehr charakteristischer Weise verschieden von dem des Hilbert-Johnsonschen chlorfreien Körpers. Letzterer kann außer nach dem oben skizzierten Schema auch durch einfaches Erhitzen in 1,3-Dimethyluracil umgewandelt werden. Unsere Verbindung dagegen ist thermisch vollkommen stabil, Jodmethyl hingegen wandelt sie in glatter Reaktion in eine bei 113—115° schmelzende Substanz um, deren Untersuchung ergab, daß beide Methoxylsysteme sich um-

[19]) Hilbert und Johnson, Am. Soc. **52**, 1156 (1930).

[20]) Man kennt, so viel ich weiß, bisher auch in keinem einzigen Fall ein Acetylderivat eines Aminopyrimidins oder Aminopurins.

[21]) Fisher und Johnson, Am. Soc. **54**, 730 (1932).

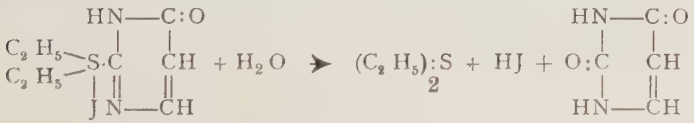
gelagert haben; sie enthält keine Methoxyl mehr, besitzt also folgende Formel:



Daß das Dimethoxychlorpyrimidin sich beim Erhitzen und bei der Behandlung mit Jodmethyl verschieden verhält, kann nur bei oberflächlicher Betrachtung verwundern. Es handelt sich bei diesen beiden Reaktionen nämlich um zwei völlig verschiedene Dinge. Bei der thermischen Umwandlung ist das Methyl vor und nach der Reaktion dasselbe, bei der Jodmethylumsetzung, wie oben gezeigt, nicht.

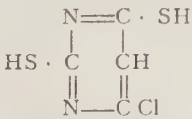
3. Ich habe weiterhin versucht, ob man dieselbe Reaktion wie bei den O-Alkyl- auch bei den S-Alkylverbindungen durchführen kann. Als Objekt wählte ich das 2-Aethylthio-6-oxypyrimidin. Als ich auf diese Verbindung Jodäthyl einwirken ließ und dann in der üblichen Weise aufarbeitete, erhielt ich zu meiner Ueberraschung Uracil.

Als Erklärung für diesen Vorgang kann folgende Hypothese dienen: Das Jodäthyl addiert sich nicht an das Stickstoffatom 3, sondern an das Schwefelatom, das ja gleichfalls basische Eigenschaften besitzt. Durch Wasser wird diese Verbindung hydrolytisch gespalten nach dem Schema:



Unter diesem Gesichtspunkt betrachtet, erscheint diese Feststellung als ein wünschenswertes Argument für die bisher nicht bewiesene Behauptung, daß die erste Stufe der in Rede stehenden Umlagerung mit Jodalkylen in der Bildung eines Oniumjodids besteht.

4. In diesem Zusammenhang sei noch kurz über Versuche berichtet, die sich mit der Einwirkung von Kaliumsulfhydrat auf Trichlorpyrimidin befassen. Ich konnte dabei feststellen, daß unter normalen Reaktionsbedingungen nur zwei Chloratome durch Sulfhydrylgruppen ersetzt werden, das entstehende 2,6-Disulfhydryl-4-chlorpyrimidin



fällt als leuchtend gelbes, oberhalb 370° sich zersetzendes Pulver aus, das in seinen Eigenschaften außerordentlich stark an das

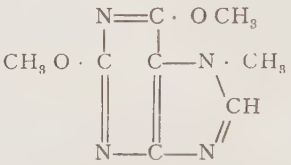
2,6-Disulfhydryl-7-methylpurin von E. Fischer[22]) erinnert, eine Substanz, die gleichfalls ohne zu schmelzen bei sehr hoher Temperatur verkohlt.

III.

## Versuche in der Purinreihe.

1. In der Purinreihe liegen, wie schon erwähnt, bisher keine Erfahrungen über die Umwandlung von Alkoxyverbindungen vor.

Als bequem zugängliches Ausgangsmaterial für meine Versuche wählte ich das 7-Methyl-2,6-dichlorpurin, das aus Theobromin bei der Einwirkung von Phosphoroxychlorid unter partieller Entmethylierung entsteht[23]). Läßt man auf diese Verbindung zwei Mol Natriummethylat im Bombenrohr bei 100° einwirken, so erhält man in 84% Ausbeute eine bei 199° schmelzende Substanz, die der Analyse nach 2,6-Dimethoxy-7-methylpurin darstellt:



Bezüglich der Umlagerungsfähigkeit habe ich folgendes beobachtet: Erhitzt man bei der Bestimmung des Schmelzpunktes etwas über den letzteren, so scheiden sich in der Schmelze feine Nadeln aus, die Substanz wird fest und schmilzt erst wieder bei höherer Temperatur.

Die Erklärung dieser merkwürdigen Erscheinung ergibt sich aus der Feststellung, daß 2,6-Dimethoxy-7-methylpurin bei 5 Minuten langem Erhitzen auf 210° unter lebhaftem Aufbrodeln in Coffein übergeht. Die Reaktion verläuft recht glatt, aber doch nicht ohne Nebenreaktionen. Letztere werden kenntlich am Auftreten des Geruchs nach Methylamin, der in solchen Fällen (s. u.) gewöhnlich beobachtet wird und ein untrügliches Zeichen für die gewünschte Verknüpfung des Alkyls mit dem Stickstoff darstellt.

Glatter als die thermische Umlagerung verläuft die Einwirkung von Jodmethyl auf das 2,6-Dimethoxy-7-methylpurin, bei der in eleganter Reaktion wieder Coffein entsteht. An glattem Verlauf und Durchsichtigkeit des beschrittenen Weges können sich diese von mir entdeckten Umsetzungen mit den bisherigen Coffeinsynthesen durchaus messen, nämlich der Darstellung aus Harnsäure[24]) über 8-Methylxanthin und der Methylierung von Theophyllin und Theobromin[25]).

---

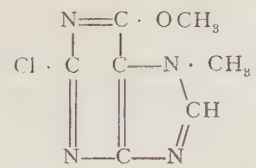
[22]) B. **31,** 434 (1898).
[23]) B. **30,** 2400 (1897).
[24]) Böhringer & Söhne C. **1904** I 1430.
[25]) Meyer-Jacobsohn Band II, Teil 3, S. 1292.

Noch ein Punkt ist von theoretischem Interesse: Das System des Coffeins ist energetisch offenbar sehr begünstigt. Hilbert und Johnson[26]) haben bei der Einwirkung von Jodmethyl auf 2,6-Dimethoxypyrimidin eine intramolekulare Alkylierung nur am basischeren Stickstoffatom 3 beobachtet, hier dagegen tritt glatt an beiden möglichen Stellen Methylierung ein. In thermischer Beziehung jedoch verhalten sich 2,6-Dimethoxypyrimidin und 2,6-Dimethoxy-7-methylpurin[27]) gleich.

Bei der Coffeinsynthese mit Hilfe von Jodmethyl entsteht primär nicht quantitativ Coffein, ein Teil des Reaktionsproduktes liegt in Form von Coffeinjodmethylat vor, das aber durch einfaches Erhitzen in Coffein übergeführt werden kann. Die Struktur der fraglichen Verbindung wurde durch Synthese nach E. Schmidt[28]) bewiesen.

Das Coffeinjodmethylat ist übrigens durch die sehr merkwürdige Eigenschaft ausgezeichnet, daß es eine prächtig kristallisierte, tief violette Jodadditionsverbindung liefert. Diese Verbindung tritt auf, wenn bei den Versuchen aus dem Jodmethyl geringe Mengen Jod entstanden sind. Sie besitzt in einem gleich noch zu besprechenden Zusammenhang Interesse und kann möglicherweise auch als therapeutische Dosierungsform des Jods Verwendung finden.

2. Läßt man auf 2,6-Dichlor-7-methylpurin 1 Mol Natriummethylat bei der Siedetemperatur des Methylalkohols einwirken, so wird nur ein Chloratom gegen Methoxyl ausgetauscht. Ob es das 2- oder 6-ständige ist, ist a priori nicht klar. Die folgenden, in der Literatur verzeichneten Tatsachen führen aber zu dem ziemlich sicheren Ergebnis, daß das 2-ständige Chloratom erhalten geblieben ist. Die Verbindung, die bei 219—220° schmilzt, hat demnach die Formel:



In den Arbeiten von E. Fischer[29]) ist die wesentlich verschiedene Reaktionsleichtigkeit der Chloratome der in Rede stehenden Verbindung schon beobachtet worden. So wird mit Ammoniak oder Kaliumsulfhydrat bei 100°, sowie auch durch Natriumäthylat und bei der Behandlung mit kalter Alkalilauge nur ein Chloratom substituiert. Bei der Einwirkung von Alkalilauge entsteht eine

---

[26]) Am. Soc. **52**, 2101 (1930).

[27]) Ueber andere Fälle von solchen Umlagerungen bei Heterocyclen siehe: Knorr A. **293**, 5 (1896), B. **30**, 922, 927, 937 (1897). Lieben und Haitinger M. **6**, 315 (1885).

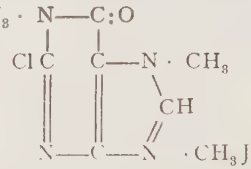
[28]) A. **217**, 226 (1883).

[29]) B. **30**, 2400 (1897), **31**, 104 (1898), **31**, 431 (1898).

Verbindung, der mit aller Sicherheit die Formel eines 2-Chlor-6-oxy-7-methylpurins zukommt. Fischer fand nämlich, daß diese Verbindung unter der Einwirkung von Ammoniak 7-Methylguanin gibt, dessen Struktur durch die Oxydation zu Guanidin sichergestellt ist.

Im Gegensatz zu der Annahme von E. Fischer, daß eine Strukturentscheidung noch nicht möglich sei, läßt sich also in diesem Falle und wohl auch in den übrigen analogen Fällen die größere Reaktivität des 6-ständigen Chloratoms mit Sicherheit nachweisen.

Wie in der Pyrimidinreihe gelang es auch hier nicht, die Chlormethoxyverbindung durch einfaches Erhitzen umzulagern. Hingegen brachte die Jodmethyl-Methode Erfolg. Es entstanden zwei Substanzen, von denen die eine bei 229° unter Zersetzung schmolz und der Analyse nach ein Jodmethylat des 1,7-Dimethyl-6-oxy-2-chlorpurins war:

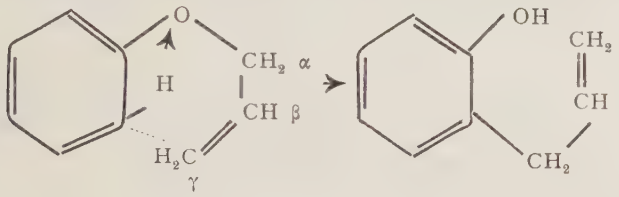


Außerdem erhielt ich lange, dünne, tiefviolette Prismen vom Schmelzpunkt 158—160°, die bei gelindem Erwärmen bereits elementares Jod abgaben. Nach den Erfahrungen am Coffein (s. o.) ist auch hier sehr wahrscheinlich, daß das Jodadditionsprodukt des oben formulierten Jodmethylats vorliegt. Hier wie dort bleibt jedoch völlig ungeklärt das Entstehen von elementarem Jod bei der fraglichen Umsetzung. Es handelt sich im letzteren Fall natürlich nicht um eine Verunreinigung des Jodmethyls, da der violette Körper ebenso entsteht, wenn man absolut reines Jodmethyl verwendet, beim Zuschmelzen des Gefäßes jede thermische Zersetzung vermeidet und unter Stickstoff arbeitet.

3. Die Wanderung des Methyls vom Aether-Sauerstoff zum Kernatom ist — wie schon erwähnt — keineswegs neu. Beispiele aus der heterocyclischen Reihe sind weiter oben angeführt; aber bekanntlich lagern sich sogar Phenolalkyläther in kernalkylierte Phenole um[30]). Während in der Phenolreihe diese Umlagerung sich unter recht energischen Bedingungen vollzieht, ist seit den klassischen Untersuchungen von Claisen die Tatsache bekannt, daß die Phenolallyläther sich sehr leicht in C-Allylphenole umlagern. Diese Reaktion ist weiterhin durch die bemerkenswerte Eigentümlichkeit ausgezeichnet, daß der wandernde Allylrest vor und nach der Reaktion nicht durch dasselbe Kohlenstoffatom

[30]) Vgl. vor allem die Arbeiten von Niederl Am. Soc. **53**, 272, 1928, 3390 (1931), Am. Soc. **54**, 1063 (1932).

mit dem Rest des Moleküls verknüpft ist. Man kann diese Umlagerung von Phenolallyläthern in o-Allylphenole folgendermaßen deuten: Zwischen dem γ-ständigen Kohlenstoffatom des Allylrestes und dem zum Aethersauerstoff o-ständigen — gleichfalls ungesättigten — Kernkohlenstoffatom bildet sich eine Nebenvalenzbeziehung aus, die schließlich zur Hauptvalenz wird, während die Bindung zwischen dem Sauerstoff und dem α ständigen Kohlenstoffatom des Allylrestes zerreißt.




Wenn man das Pyrimidin als ein aromatisches Ringgebilde auffaßt, was all seinen chemischen Eigenschaften nach notwendig ist, so ist zu erwarten, daß eine Umlagerung von O-Allylverbindungen in Kernallylverbindungen auch hier möglich ist, daß sie glatt eintritt und mit derselben chrakteristischen Valenzverschiebung verknüpft ist. Das ist in der Tat der Fall, wie die im folgenden zu besprechenden Versuche gezeigt haben.

Zuerst habe ich nachgewiesen, daß die O-Allylverbindungen sich überhaupt umlagern lassen. Läßt man auf 1 Mol 2,6-Dichlor-7-methylpurin eine Auflösung von 2 Mol Natrium in Allylalkohol bei 100° einwirken, so erhält man eine wohl kristallisierte Verbindung vom Schmelzpunkt 111—112°, in der das Vorhandensein von Allylgruppen durch glatte Reaktion mit Brom qualitativ nachzuweisen ist. Den Konstitutionsbeweis für die erhaltene Verbindung gedachte ich zuerst durch Hydrierung zu erbringen. Dabei hätte das 2,6-Dipropoxy-7-methylpurin entstehen sollen, das ich zum Vergleich in der üblichen Weise dargestellt habe. Es bildet eine bei 92° schmelzende Verbindung, die vor allem deshalb theoretisch nicht ganz bedeutungslos ist, weil sie im Gegensatz zu dem entsprechenden Dimethylkörper sich thermisch nicht umlagern läßt[31]).

---

[31]) Als recht interessante Parallele zu der oben gemachten Feststellung, daß sich Allyl- und Methyl-, nicht aber die Propylverbindung thermisch umlagern lassen, sei die bekannte Tatsache in Erinnerung gebracht, daß von den aliphatischen Rhodaniden sich die Methyl- und Allylverbindungen, nicht aber die anderen Homologen durch einfaches Erhitzen in die korrespondierenden Senföle umlagern lassen.

Es ist zwar sehr wahrscheinlich, daß hier die Energiedifferenzen bei den zueinandergehörigen Paaren Senföl-Rhodanid von Bedeutung sind, eine Erklärung für den in Rede stehenden Effekt gibt dieser Hinweis jedoch nicht. Vgl. Schlenk-Bergmann, Lehrbuch der organischen Chemie Bd. 1, 609 (1932).

Der Versuch der Hydrierung des 2,6-Diallyloxy-7-methylpurins hatte das überraschende Ergebnis, das unter Abbau des Moleküls Heteroxanthin entsteht, worauf weiter unten noch ausführlich eingegangen wird. War dieser übersichtliche Strukturbeweis somit gescheitert, so kann die Konstitution der Verbindung aus der Tatsache abgeleitet werden, daß die Verbindung überhaupt thermisch umgelagert werden kann. Es bildet sich eine Substanz vom Schmelzpunkt 277—278°, deren Formel als 1,3-Diallyl-7-methylxanthin aus der Analyse und aus der Feststellung hervorgeht, daß bei ihrer Bildung in sehr charakteristischer Weise (s. o.) der typische Geruch des Allylamins auftritt.

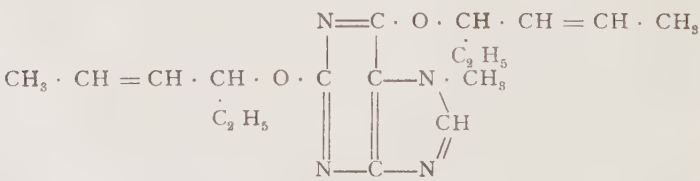
Tschitschibabin und Jeletzki[32]) haben festgestellt, daß das 2-Allyloxychinolin sich in N-Allyl-α-chinolon umlagern kann und für den Fall des 4-Allyloxychinaldins haben vor ganz kurzer Zeit Mander-Jones und Trikojus[33]) die analoge Umlagerung in 3-Allyl-4-oxychinaldin bewiesen.

Noch nicht untersucht war bisher die Frage, ob die Allylwanderung in der heterocyclischen Reihe von derselben Bindungsverschiebung begleitet ist, wie in der Benzolreihe. Ich habe das auf folgendem Wege bewiesen.

2,6-Dichlor-7-methylpurin (1 Mol) wurde auf eine Auflösung von Natrium (2 Mol) in Hexen-2-ol-4

$$CH_3 \cdot CH = CH \cdot CH\,(OH) \cdot CH_2 \cdot CH_3$$

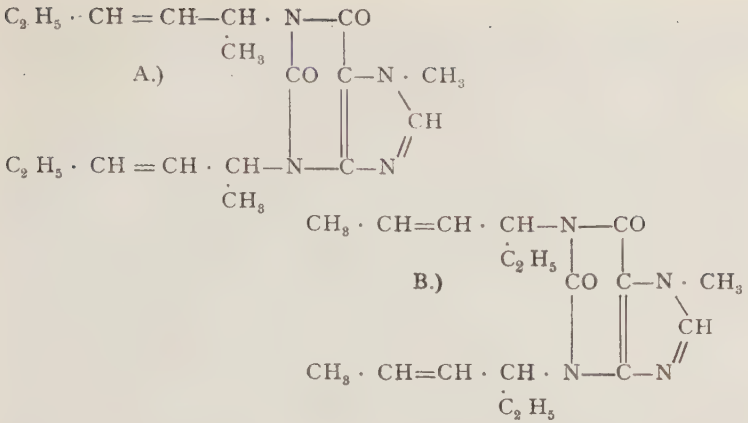
einwirken gelassen. Dabei erhielt ich ein Produkt, das — was in der Purinreihe wohl noch nicht beobachtet worden ist — eine sehr zähe Flüssigkeit darstellte und sich im Vakuum unzersetzt destillieren ließ. Daß bei dieser Behandlung bereits Umlagerung erfolgt war, war von vornherein klar, wurde jedoch noch von mir dadurch bewiesen, daß Hydrierung nicht zu Heteroxanthin führt, was von einem Körper der Formel



nach den oben dargelegten Erfahrungen unbedingt zu erwarten gewesen wäre. Die Entscheidung darüber, welche der beiden folgenden Formeln

---

[32]) B. **57**, 1158 (1924).
[33]) Am. Soc. **54**, 2570 (1932).



dem erhaltenen Produkt zukommt, wurde durch Ozonabbau erbracht. Das Ozonid, ein in Tetrachlorkohlenstoff unlösliches Pulver, ließ schon beim Verkochen mit Wasser deutlich den Geruch nach Propionaldehyd auftreten; ferner konnte in der Zersetzungsflüssigkeit des Ozonids Propionsäure durch die Schwerlöslichkeit ihres basischen Bleisalzes nachgewiesen werden. Die Verbindung hat also Formel A; wie in der Benzolreihe ist auch im behandelten heterocyclischen System die Allylwanderung mit einer Bindungsverschiebung verknüpft.

Schließlich ist noch einiges über das Auftreten von Heteroxanthin beim Versuch der Hydrierung von 2,6-Diallyloxy-7-methylpurin zu sagen. Zweifellos ist der Reaktionsmechanismus der, daß die Verbindung vor dem hydrierenden Angriff des Wasserstoffs auf die Doppelbindung gespalten wird. Daß nicht etwa zuerst Hydrierung und dann Spaltung stattfindet, ergibt sich mit Sicherheit aus der Beobachtung, daß das oben erwähnte 2,6-Dipropoxy-7-methylpurin von katalytisch erregtem Wasserstoff nicht angegriffen wird.

Die Synthese von Heteroxanthin ausgehend vom Theobromin ist nicht neu. Aus 2,6-Dichlor-7-methylpurin[34]) erhält man z. B. Heteroxanthin durch Erhitzen mit konzentrierter Salzsäure im Rohr. Auch im Organismus des Kaninchens wird nach Versuchen von Bondzynski und Gottlieb[35]) Theobromin zu Heteroxanthin abgebaut.

Die beobachtete hydrierende Spaltung der Diallylverbindung besitzt über den Rahmen der vorliegenden Arbeit hinaus allgemeineres Interesse. Ich konnte nämlich zeigen, daß die Reaktion

[34]) E. Fischer B. **30,** 2400 (1887).

[35]) B. **28,** 143 (1895), Arch. exp. Path. und Pharm. **37,** 385. Vgl. Krüger und Schmid B. **32,** 2818, 3336 (1839), II. **32,** 104 (1901), II. **36,** 1 (1902), II. **67,** 155 (1910).

nicht auf die bisher behandelte Allylverbindung beschränkt ist, sondern daß auch Phenolallyläther sich — wenigstens bis zu einem gewissen Grade — analog verhält. Versucht man Phenolallyläther in siedendem Prophylalkohol katalytisch zu hydrieren, so bildet sich zwar eine reichliche Menge Phenolpropyläther, aber 25% des Materials werden glatt zu Phenol aufgespalten. Von diesem allgemeinen Gesichtspunkt aus betrachtet, bildet die entdeckte hydrierende Spaltung von Allylverbindungen ein Analogon der bekannten und in letzter Zeit besonders von M. Bergmann[36]) verwendeten Spaltung von O-Benzylverbindungen durch katalytisch erregten Wasserstoff. Diese Parallele hat sicher ihren Grund in der großen Valenzchemischen Aehnlichkeit des Benzyl- und des Allylrestes, die beide ihrem Verhalten nach als „überaliphatisch" bezeichnet werden können. Allyl und Benzyl sind die Radikale mit der kleinsten Valenzbeanspruchung, ihre Halogenide zeichnen sich durch eine besonders große Reaktionsfähigkeit aus, und auch in pharmakologischer Hinsicht ähneln sie sich nach Versuchen von J. von Braun[37]) sehr. Es erscheint mir keineswegs ausgeschlossen, daß die O-Allylverbindungen in Fällen, wo sie leichter zugänglich sind als die entsprechenden Benzylkörper, an Stelle der letzteren präparative Verwendung finden können.

## IV.

## Ueber Imidazolglucoside.

Mit den in den vorangehenden Kapiteln niedergelegten Erfahrungen erscheint der Weg für die Darstellung von Nucleosiden mit gegebener Stellung des Zuckerrestes geebnet, soweit dieser Zuckerrest sich im Pyrimidinkern befindet. Pyrimidinglucoside verschiedener Art zum Vergleich mit den Naturstoffen herzustellen, dürfte jetzt kaum noch Schwierigkeiten bereiten. Zur Abrundung unserer Kenntnisse erschien es noch wünschenswert, Imidazolglucoside herzustellen, und zwar am besten ausgehend vom unsubstituierten Imidazol, um so Verbindungen mit sicherer Struktur kennenlernen und ihre Hydrolysierbarkeit mit der der Puringlucoside vergleichen zu können. Nach einer Reihe von Versuchen schien sich ein sehr einfacher Weg zur Darstellung der gewünschten Verbindungen zu finden: Es wird auf eine xylolische Suspension von Imidazolsilber Acetobromzucker einwirken gelassen. Ich konnte so das Tetraacetylglucosidoimidazol und das Triacetyl-

---

[36]) B. **65**, 1192, 1201, 1692 (1932).
Vgl. Rosenmund und Zetzsche, B. **54**, 2038 (1921).
Freudenberg, Dürr und Hochstetter B. **61**, 1735 (1928).
H. O. L. Fischer und E. Baer B. **65**, 337, 345 (1932).

[37]) B. **51**, 79 (1918), **54** 2081 (1921), **55**, 3536 (1922), **56**, 538 (1923), **59**, 1081 (1926), **60**, 2551 (1927).

rhamnosidoimidazol darstellen und aus ihnen die entsprechenden acetylfreien Glucoside kristallisiert gewinnen. Das Galaktosid und das Laktosid konnte ich nicht im kristallisiertem Zustande, sondern nur als Sirupe gewinnen, die nicht weiter untersucht wurden.

Von Interesse war die Frage, wie sich die Glucoside bei der Hydrolyse verhalten würden. Zu meiner Ueberraschung stellte ich fest, daß sie bei 50° von 25%iger Schwefelsäure auch bei tagelanger Einwirkung nicht angegriffen werden. Man kann daraus wohl nur den Schluß ziehen, daß die Verbindungen nicht, wie man zunächst erwarten sollte, N-glucoside sind, sondern den Zucker am Kohlenstoffatom 2 des Imidazols tragen, wodurch ihre Unspaltbarkeit eine sehr einfache Erklärung finden kann. Man wird weiter folgern, daß die auch sonst bekannte Umlagerung von 1- in 2-Allylimidazol[38]) hier besonders glatt eintritt. Gegen diesen Schluß könnte man vielleicht als Argument die schwierige Hydrolysierbarkeit des 3-Glucosidouracils anführen, das ich gleichfalls untersucht und unter den oben angegebenen Bedingungen völlig stabil gefunden habe. Dieser Einwand ist aber nur scheinbar; man darf nämlich nicht vergessen, daß die natürlichen Pyrimidinnucleoside sich von den natürlichen Purinnucleosiden durch ihre abnorm geringe Hydrolysierbarkeit unterscheiden, eine Tatsache, die bekanntlich lange der Aufklärung der Pyrimidinnucleoside hinderlich gewesen ist. Für N-Imidazolglucoside, wie sie in den natürlichen Nucleosiden und im Theophyllinribosid von Levene und Sobotka[39]) vorliegen, ist leichte hydrolytische Spaltbarkeit charakteristisch, daraus folgt aber, daß die von mir erhaltenen Verbindungen keine N-Imidazolglucoside sein können.

Bezüglich der Darstellung größerer Mengen Imidazols habe ich in einer großen Reihe von Versuchen Erfahrungen gesammelt, die es gestatten, den meiner Meinung nach hauptsächlichsten Fehler des Verfahrens von Maquenne[40]), nämlich die mangelnde Reproduzierbarkeit auszuschalten; die diesbezügliche Vorschrift für die Umwandlung von Dinitroweinsäure in Imidazol-4,5-dicarbonsäure ist im experimentellen Teil gegeben. Das erhaltene Imidazol wird am besten durch Vakuumdestillation gereinigt, seine (Mono)-Silberverbindung kann in 75%iger Ausbeute so dargestellt werden, daß man Imidazol und Silbernitrat in wässriger Lösung mischt und ammoniakalisch macht.

Ob es nicht vielleicht doch möglich ist, unter anderen, zur Zeit nicht angebbaren Bedingungen die interessanten N-Glucoside des unsubstituierten Imidazols herzustellen, das können erst weitere Versuche zeigen.

---

[38]) Wallach, B. **16**, 541 (1883), beim Durchleiten durch rotglühende Röhren.

[39]) a. a. O.

[40]) A. chim. (6), **24**, 528 (1891).

# Experimentieller Teil.

### Nachweis der Methylgruppen in substituierten Purinen und Pyrimidinen.

Anwendung fand die Halbmikromethode der Methoxylbestimmung nach Vieböck und Schwappach[41]).

1. Coffein: Einwage 0,0483 g; zur Entfärbung verbraucht wurden 0,15 ccm 0,1 n $Na_2S_2O_3$: Kein Methyl.
2. Theobromin: Einwage 0,0511 g; zur Entfärbung verbraucht wurden 0,09 ccm 0,1 n $Na_2S_2O_3$: Kein Methyl.
3. 2,6-Dichlor-7-methylpurin: Einwage 0,0416 g; zur Entfärbung verbraucht wurden 0,12 ccm 0,1 n $Na_2S_2O_3$: Kein Methyl.
4. 2-Aethylthio-6-oxypyrimidin: Einwage 0,0627 g; zur Entfärbung verbraucht werden 6,99 ccm 0,1 n $Na_2S_2O_3$: D. h. gef. 12,7% $SC_2H_5$, ber. 37,82%. Mercaptangeruch und Schwefelausscheidung in der Vorlage.
5. 2-Chlor-6-methylamino-7-methylpurin: Einwage: 0,0444 g; zur Entfärbung verbraucht wurden 0,94 ccm 0,1 n $Na_2S_2O_3$: Auch hier wurde also praktisch kein Methyl gefunden.

### Versuch zur Acetylierung des Cytosinmethyläthers.

2,12 g Cytosinmethyläther[42]) wurden mit 1,4 ccm Acetylchlorid in je 30 ccm Pyridin zusammengegeben und über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Am nächsten Tag wurde die klare, gelbe Lösung 1 Stunde auf dem Wasserbad erhitzt, dann das Pyridin im Vakuum abgedampft. Der sirupöse Rückstand wurde beim Anreiben mit wenig Wasser fest. Das Produkt wurde in verdünnter Schwefelsäure gelöst, um das restliche Pyridin zu binden, mit Bariumcarbonat neutralisiert und das Filtrat zur Trockne verdampft. Der Rückstand wurde in heißem Alkohol gelöst, mit Aether gefällt und längere Zeit im Eisschrank stehen gelassen. Die untere, zuerst ölige Schicht wurde schließlich kristallin. Nach dem Absaugen wurde noch aus wenig Wasser umkristallisiert. Schmp. 277/279°.

5,128 mg Subst.: 6,935 mg $CO_2$ und 2,230 mg $H_2O$;
3,222 mg Subst.: 0,843 ccm $N_2$ (25°, 765 mm).
Gef.: C 36,5 H 4,8 N 30,15%.

---

[41]) B. **63**, 2818 (1930).
[42]) Hilbert und Johnson, Am. Soc. **52**, 1155 (1930).

Die Analyse stimmt nicht auf das gewünschte Acetylderivat. Wie schon im theoretischen Teil erwähnt, dürfte Ringspaltung eingetreten sein.

### Umlagerung von 2,6-Dimethoxy-4-chlorpyrimidin mit Jodmethyl.

2,2 g 2,6-Dimethoxy-4-chlorpyrimidin[43]) wurde mit 4 g Jodmethyl im Bombenrohr 8 Stunden auf 90° gehalten. Beim Abkühlen des Rohrinhalts auf 0° schieden sich Kristalle aus, die abgesaugt wurden. Nach dem Umkristallisieren aus Benzol-Petroläther (1:1) schmolzen sie schließlich bei 113°. Im Vakuum sublimiert die Substanz bei 80°, sie setzt sich in Form von Prismen und Oktaedern ab, die für sich und im Gemische bei 113° schmelzen.

4,911 mg Subst.: 7,440 mg $CO_2$ und 1,820 mg $H_2O$;
3,830 mg Subst.: kein Methoxyl.
$C_6H_7O_2N_2Cl$ Ber. C 41,37 H 4,03.
Gef. C 41,32 H 4,12.

Es liegt also 1,3-Dimethyl-4-chloruracil vor.

### Versuch zur Umlagerung von 2-Aethylthio-6-oxypyrimidin mit Jodäthyl.

1,5 g 2-Aethylthio-6-oxypyrimidin[44]) wurden mit 4,5 g Jodäthyl 48 Stunden auf 100° erhitzt. Dabei wurde die Masse fast völlig homogen. Nachdem der größte Teil des Jodäthyls im Vakuum abgedampft war, kristallisierte der intensiv nach organischen Schwefelverbindungen riechende Sirup über Nacht. Es wurde mit sehr wenig Methylalkohol angerieben und abgesaugt und sodann aus 50%iger Essigsäure umkristallisiert. Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt 321/322° bewiesen, daß Uracil vorlag. Ausbeute 0,12 g.

### 2,6-Disulfhydryl-4-chlorpyrimidin.

5 g Trichlorpyrimidin[45]) wurden mit 75 ccm n-Kaliumhydrosulfidlösung bei Zimmertemperatur geschüttelt. Nach 30 Minuten begann sich ein leuchtend gelbes Pulver auszuscheiden; nach 1,5 Stunden war die Reaktion beendet. Der Niederschlag wurde abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Er verkohlte oberhalb 370° und war unlöslich in allen organischen Lösungsmitteln und in Wasser, hingegen löslich in Alkali. Die Verbindung ließ sich nicht reinigen.

11,140 mg Subst.: 27,425 mg $BaSO_4$.
$C_4H_2N_2S_2Cl$ Ber. S 35,85;
Gef.: S 35,83.

---

[43]) Fisher und Johnson, Am. Soc. **54**, 730 (1930).
[44]) Wheeler und Johnson, Am. Chem. Journ. **29**, 492 (1903).
[45]) Gabriel, B. **33**, 3666 (1900); G. und Colman, B. **37**, 3657 (1904).

Beim Versuch, das 2,6-Disulfhydryl-4-chlorpyrimidin mit Jodmethyl und Alkali zu methylieren, ergaben sich nach der Aufarbeitung sehr wenig gelbliche Nadeln. Aus 50%iger Essigsäure umkristallisiert vom Schmp. 183/184°.

11,333 mg Subst.: 33,820 mg $BaSO_4$.

Da die Verbindung 41,0% Schwefel enthält, während das gesuchte 2,6-Dimethylthio-4-chlorpyrimidin 31,0% erwarten läßt, liegt nicht der gewünschte Körper vor. Die Verbindung wurde nicht weiter untersucht.

### 2,6-Dimethoxy-7-methylpurin.

4,41 g 2,6-Dichlor-7-methylpurin[46]) werden mit einer Lösung von 1 g Natrium in 20 ccm Methylalkohol im Bombenrohr 2 Stunden auf 100° erhitzt. Nach dem Erkalten sind neben dem Natriumchlorid dicke Prismen auskristallisiert. Man saugt ab und wäscht mit Wasser. Ausbeute: 2,4 g vom Schmp. 199°. Durch Umkristallisieren aus Xylol erhält man 2,4 g farblose Prismen vom Schmp. 199°.

5,033 mg Subst.: 9,820 mg $CO_2$ und 2,180 mg $H_2O$.
3,240 mg Subst.: 8,515 mg AgJ.
$C_8H_{10}O_2N_4$ Ber. C 49,48 H 5,04 $OCH_3$ 31,96.
Gef. C 50,29 H 4,85 $OCH_3$ 34,7.

### Thermische Umlagerung von 2,6-Dimethoxy-7-methylpurin zu Coffein.

1 g 2,6-Dimethoxy-7-methylpurin wurde im Oelbad 15 Minuten auf 210° erhitzt. Nach dem Schmelzen erfolgte plötzlich heftiges Aufbrodeln und Ausscheidung von Nadeln, so daß schließlich die ganze Schmelze wieder erstarrte. Geruch nach Methylamin. Durch wiederholtes Umkristallisieren aus Propanol erhielt man 0,54 g lange, seidige Nadeln, die für sich bei 234°, mit Coffein gemischt bei 234/236° schmolzen.

3,171 mg Subst.: 0,774 ccm $N_2$ (23°, 761 mm).
$C_8H_{10}O_2N_4$ Ber. N 28,9.
Gef. N 28,3.

### Umlagerung von 2,6-Dimethoxy-7-methylpurin durch Erhitzen mit Jodmethyl.

0,44 g 2,6-Dimethoxy-7-methylpurin wurden mit 3,5 g Jodmethyl im Bombenrohr 24 Stunden auf 100° erhitzt. Der feste Rückstand, der nach dem Abdampfen des Jodmethyls im Vakuum hinterblieb, wurde mit Aceton angerieben und über Nacht in den Eisschrank gestellt. So wurden 0,54 g Kristalle erhalten, die unscharf bei 219 223° schmolzen. Wie die Mengenangabe zeigt, enthält die Substanz Jodmethyl, wahrscheinlich als Coffeinjodmethy-

[46]) E. Fischer, B. **30**, 2400 (1897).

lat. Für diese Deutung spricht die Beobachtung, daß das trockne Rohprodukt beim Erwärmen mit konzentrierter Schwefelsäure Joddämpfe entwickelt. Als zweckmäßigste Aufarbeitungsmethode hat sich nach mehreren Vorversuchen die Sublimation erwiesen. Man erhitzt im Knierohr im Vakuum; die Sublimation beginnt bei 180°, das Bad wird schließlich auf 270° erhitzt. Nachdem die Sublimation beendet war, wurde das Sublimat (0,2 g) durch Mischschmelzpunkt (228/232°) mit Coffein identifiziert. Der Rückstand (0,07 g), der jetzt gleichfalls jodfrei war, wurde nicht weiter untersucht.

### Jodadditionsprodukt des Coffeinjodmethylats.

Bei der Umlagerung von 2-6-Dimethoxy-7-methylpurin mit Jodmethyl traten häufig in geringer Menge violette Nadeln auf, die als Jodadditionsprodukt des Coffeinjodmethylats gedeutet wurden. Um dies zu bestätigen, wurden 0,37 g Coffeinjodmethylat[47]) mit 0,27 g Jod in 50 ccm Alkohol 1 Stunde am Rückfußkühler gekocht. Nach dem Erkalten wurde abgesaugt: Violettschwarze, glänzende Nadeln, die sich beim Umkristallisieren zersetzen und daher nicht gereinigt werden können. Der Schmp. lag im zugeschmolzenen Rohr bei 159/160°.

0,1039 g Subst.: 0,1239 g Ag J.
$C_8H_{10}O_2N_4 . CH_3J . J_2 = C_9H_{13}O_2N_4J_3$ . Ber. J 64,6.
Gef. J. 64,5.

### 2-Chlor-6-methoxy-7-methylpurin.

3,5 g 2,6-Dichlor-7-methylpurin wurden mit einer Lösung von 0,49 g Natrium in 100 ccm Methanol 2 Stunden gelinde gekocht, wobei sich Natriumchlorid abschied. Dann wurde heiß abgesaugt. Das Reaktionsprodukt kristallisiert aus dem Filtrat sofort in seidenglänzenden, farblosen Nadeln aus. Aus Propanol Schmp. 219° (Zers.). Ausbeute: 1,22 g.

5,004 mg Subst.: 7,790 mg $CO_2$ und 1,630 mg $H_2O$;
3,152 mg Subst.: 0,745 ccm $N_2$ (25°, 750 mm);
2,830 mg Subst.: 3,340 mg Ag J.
$C_7H_7ON_4Cl$ Ber. C 42,5 H 3,5 N 28,3 $OCH_3$ 15,6.
Gef. C 42,5 H 3,6 N 27,0 $OCH_3$ 15,6.

### Umlagerung von 2-Chlor-6-methoxy-7-methylpurin mit Jodmethyl.

0,75 g 2-Chlor-6-methoxy-7-methylpurin wurden mit 4 g Jodmethyl im Bombenrohr 6 Stunden auf 100° erhitzt. Nach dem Abdunsten des Jodmethyls wurde mit Aceton angerieben und über Nacht stehen gelassen. So wurden 0,75 g Kristalle erhalten, die aus Propanol umgelöst wurden. Das Produkt bestand aus 2 Kristallarten. — Nur bei schlechtgeleiteter Reaktion treten mitunter noch

[47]) E. Schmidt, A. **217**, 226, (1813).

die farblosen, feinen Nadeln des Ausgangsmaterials auf. — 1. Farblose, dicke Prismen, zu büschligen Aggregaten vereinigt: Schmp. 222/227°. 2. Tiefviolette, lange, dünne Prismen vom Schmp. 158/160° [48]). Erstere ließen sich, da sie beim Umkristallisieren zuerst herauskommen, von den anderen durch fraktionierte Kristallisation trennen. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Propanol schmolzen sie bei 229° (Zers.). Es lag das Jodmethylat des 1,7-Dimethyl-2-chlor-6-oxypurins vor.

4,912 mg Subst.: 5,125 mg $CO_2$ und 1,330 mg $H_2O$;
3,092 mg Subst.: 0,430 ccm $N_2$ (25°, 747 mm);
3,048 mg Subst.: 1,437 mg Cl + J.
$C_8H_{10}ON_4ClJ$ Ber. C 28,22 H 2,92 N 16,46 Cl + J 47,60.
Gef. C 28,41 H 3,02 N 15,98 Cl + J 47,13.

### 2,6-Diallyloxy-7-methylpurin.

1 g 2,6-Dichlor-7-methylpurin werden mit einer Lösung von 0,23 g Natrium in 25 g Allylalkohol im Bombenrohr 3 Stunden auf 100° erhitzt. Nach dem Erkalten wird vom Natriumchlorid abgesaugt und mit Alkohol nachgewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum zur Trockene gedampft, der Rückstand mit wenig Wasser herausgespült, abgesaugt, auf Ton getrocknet. Aus viel Ligroin zu einer gallertigen Maße vereinigte feine Nadeln vom Schmp. 111/112°.
2,892 mg Subst.: 0,564 ccm $N_2$ (25°, 765 mm).

$C_{12}H_{14}O_2N_4$ Ber. N 22,8.
Gef. N 22,5.

Die Verbindung entfärbt Brom in Tetrachlorkohlenstoff, dabei fällt das Bromid als schwerlöslicher Stoff aus.

### 2,6-Dipropoxy-7-methylpurin.

1,32 g 2,6-Dichlor-7-methylpurin wurden mit einer Auflösung von 0,3 g Natrium in 35 ccm Propanol über Nacht unter stetem Schütteln im Bombenrohr auf 130/140° erhitzt. Die Lösung wurde vom Natriumchlorid abgesaugt, im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit Wasser versetzt. Das dabei ausfallende Oel wurde mit Aether aufgenommen, die Lösung gewaschen und getrocknet und der Aether abgedampft. Der zurückbleibende Sirup kristallisierte nach einiger Zeit. Durch Anreiben mit Petroläther und Absaugen wurden 0,66 g der gesuchten Subst. erhalten. Sie schmolz nach zweimaligem Umkristallisieren aus Petroläther, dem zweckmäßig etwas Essigester zugesetzt wurde, bei 92°.

5,187 mg Subst.: 10,900 mg $CO_2$ und 3,350 mg $H_2O$.
$C_{12}H_{18}O_2N_4$ Ber. C 57,5 H 7,2.
Gef. C 57,3 H 7,2.

Die Substanz bleibt selbst nach 16stündigem Erhitzen auf 150° unverändert.

---

[48]) Es handelt sich wohl um ein Jodadditionspr. an 1. (s. o.).

### Thermische Umlagerung des 2,6-Diallyloxy-7-methylpurins.

Die Schmelze von 0,1 g 2,6-Diallyloxy-7-methylpurin wurde nach 2stündigem Erhitzen auf 150° fest. Geruch nach Allylamin. Die abgekühlte Substanz wurde mit etwas Alkohol angerieben, abgesaugt und 2mal aus Alkohol umkristallisiert: Blumige, glänzende, farblose Aggregate vom Schmp. 277/278°.

5,030 mg Subst.: 10,760 mg $CO_2$ und 2,620 mg $H_2O$;
2,621 mg Subst.: 10,505 ccm $N_2$ (21°, 766 mm).
$C_{12}H_{14}O_2N_4$ Ber. C 58,5 H 5,7 N 22,75.
Gef. C 58,3 H 5,8 N 22,55.

### 1,3-Di(3-hexenyl-5-)-7-methylpurin.

2 g 2,6-Dichlor-7-methylpurin wurden mit einer Auflösung von 0,45 g Natrium in 20 g Hexen-2-ol-4 im Bombenrohr 15 Stunden unter stetem Schütteln auf 165° erhitzt. Das erkaltete Reaktionsprodukt wurde mit dem dreifachen Volumen Wasser versetzt und mit Aether extrahiert. Aus dem nach dem Abdampfen des Aethers hinterbleibenden Oel wurde der überschüssige Hexenol im Vakuum abdestilliert und der Rückstand der Vakuumdestillation unterworfen. Nach viel Vorlauf destillierte bei 12 mm und 215/228° (Badtemperatur ca. 250°) ein dickes, gelbes Oel, das zu einer zähen Masse erstarrte. — Geruch nach Amin. —

4,983 mg Subst.: 11,930 mg $CO_2$ und 3,550 mg $H_2O$;
2,947 mg Subst.: 0,421 ccm $N_2$ (22°, 762 mm).
$C_{18}H_{26}O_2N_4$ Ber. C 65,5 H 7,9 N 17,0.
Gef. C 65,34 H 7,97 N 16,57.

Es lag nahe, die gleichen Versuche mit Zimmtalkohol und Geraniol zu machen, die dem Hexenol ja im Aufbau entsprechen. Bei der Umsetzung von 2,6-Dichlor-7-methylpurin mit den Auflösungen von Natrium in den betreffenden Alkoholen wurden aber keine definierten Produkte gefaßt.

### Ozonabbau des 1,3-Di(-3-hexenyl-5-)-7-methylpurins.

500 mg Substanz wurden in 30 ccm Tetrachlorkohlenstoff 4 Stunden ozonisiert. Nach einer halben Stunde begann sich das Ozonid auszuscheiden. Das Reaktionsprodukt wurde mit der fünffachen Menge Wasser am Rückflußkühler 3 Stunden gekocht, dabei trat deutlicher Geruch nach Propionaldehyd auf. Die saure Flüssigkeit wurde alkalisch gemacht und mit Wasserdampf der Tetrachlorkohlenstoff und die gebildeten neutralen Produkte abdestilliert. Auch hierbei war der Geruch nach Propionaldehyd zu bemerken. Der Rückstand wurde angesäuert und abermals mit Wasserdampf destilliert, das Destillat mit Natronlauge genau neutralisiert und im Vakuum zur Trockene gedampft. Der mit wenig Wasser aufgenommene und filtrierte Rückstand gibt beim Erhitzen mit etwas Bleiacetatlösung einen Niederschlag von basisch-propionsaurem Blei.

### Hydrierung des 1,3-Di(-3-Hexenyl-5-)-7-methylpurins.

0,7 g Substanz wurden mit 0,5 g Palladium Bariumsulfat-Katalysator in 50 ccm siedendem Propanol 3 Stunden lang hydriert. Es entstand kein Heteroxanthin.

### Heteroxanthin aus 2,6-Diallyloxy-7-methylpurin durch Hydrierung.

0,75 g 2,6-Diallyloxy-7-methylpurin wurden mit 0,5 g Palladium-Bariumsulfat-Katalysator in 60 ccm siedendem Propanol 3 Stunden hydriert. Vom Rückstand wurde abfiltriert, nach dem Erkalten der Niederschlag abgesaugt und der Rückstand mit der Mutterlauge wiederholt (6 bis 7 mal) ausgekocht. Im ganzen wurden 0,23 g Heteroxanthin erhalten. Schmp. 360° (Zers.).

5,014 mg Subst.: 7,920 mg $CO_2$ und 1,650 mg $H_2O$;
3,070 mg Subst.: 0,892 ccm $N_2$ (23,5°, 759 mm).
$C_6H_6O_2N_4$ Ber. C 43,3 H 3,62 N 33,7.
Gef. C 43,1 H 3,68 N 33,4.

### Hydrierung von Phenolallyläther.

10 g Phenolallyläther[49]) wurden mit 2 g Palladium-Bariumsulfat-Katalysator in 35 ccm siedendem Propanol 8 Stunden hydriert. Dann wurde abfiltriert und im Vakuum bis 50° Badtemperatur das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wurde mit 25 ccm 30%iger Natronlauge durchgeschüttelt und der in Natronlauge unlösliche Anteil mit Aether extrahiert. Aus dem Aether hinterblieben nach dem Trocknen und Eindampfen 5 g Phenolpropyläther, der nach zweimaliger Vakuumdestillation unter 14 mm bei 69° siedete.

4,695 mg Subst.: 13,740 mg $CO_2$ und 3,530 mg $H_2O$.
$C_9H_{12}O$ Ber. C 79,4 H 8,8.
Gef. C 79,8 H 8,4.

Die alkalische Lösung wurde mit 75 ccm verd. Schwefelsäure angesäuert und das abgeschiedene Phenol mit Aether extrahiert. Nach dem Abdampfen des Aethers hinterblieben 2,5 g Phenol[50]). 2 g wurden mit 2 g Phenylisocyanat und 1,2 g Aluminiumchlorid versetzt, wobei starke Erwärmung und Salzsäureentwicklung eintrat. Nach Abklingen der Reaktion wurde mit verd. Salzsäure durchgerieben und der nach dem Absaugen verbleibende Rückstand aus Alkohol umkristallisiert: Nadeln vom Schmp. 123/124° = Phenylcarbaminsäurephenylester.

### 2-(Tetraacetylglucosido)-imidazol.

Nach vielen vergeblichen Bemühungen gelang einmal der Versuch zur Darstellung des in der Ueberschrift genannten Körpers,

[49]) Claisen, A. **418**, 78 (1919).
[50]) Methode von Leuckart, J. Pr. **41**, 318 (1890).

als in Xylol Silbercarbonat, Imidazol und Acetobromglucose miteinander gekocht wurden. Da hierbei zuerst unter lebhafter Kohlendioxydentwicklung aus Silbercarbonat und Imidazol Imidazolsilber entsteht, wurde später direkt von letzterem ausgegangen. — Praktisch wichtig ist dabei folgendes: Bei der Reaktion zwischen Acetobromzucker und Imidazolsilber, die ja an heterogener Phase stattfindet, spielt offenbar die Oberflächenbeschaffenheit des Imidazolsilbers eine große Rolle. Während in einem Fall nach einstündigem Kochen die Reaktion bereits beendet war, mußte mit einem anderen Präparat von Imidazolsilber vier Stunden erhitzt werden.

2 g Imidazolsilber wurden mit 4,1 g Acetobromglucose in 40 ccm Xylol ein bis 4 Stunden gekocht, dann wurde vom Silberbromid abfiltriert. Aus dem Filtrat kristallisierte sehr schnell das Tetracetyl-glucosid aus, büschlig verzweigte Aggregate. Die erhaltenen 1,5 g schmolzen nach zweimaligem Umkristallisieren aus Propanol bei 205–208° und bildeten feine, seidenglänzende Nadeln.

0,1149 g Subst.: 0,2180 g $CO_2$ und 0,0585 g $H_2O$;
0,1177 g Subst.: 6,40 ccm $N_2$ (22°, 757 mm).
$C_{17}H_{22}O_9N_2$ Ber. C 51,25 H 5,5 N 7,0.
Gef. C 51,75 H 5,7 N 6,3.

### 2-Glucosido-imidazol.

Das acetylierte Glucosid läßt sich auf zwei Arten verseifen:

1. Methode von Zemplen und Pacsu[51]) 0,5 g 2-(Tetraacetylglucosido)-imidazol wurden mit 5 ccm Methanol und 2 ccm 0,1 n Natrium-Methylat-Lösung 8 Minuten gekocht und dann über Nacht stehen gelassen. Es schieden sich farblose, derbe, büschlige Kristalle — 0,14 g — aus, die aus Propanol umkristallisiert bei 217° schmolzen.

2. Eine Lösung von 3 g 2-(Tetraacetylglucosido)-imidazol in 240 ccm Methanol, wurde unter Eiskühlung mit Ammoniak gesättigt und über Nacht bei 0° stehen gelassen. Der überschüssige Methanol wurde im Vakuum abgedampft und der kristalline Rückstand 3mal aus sehr wenig 50%igem Alkohol umkristallisiert: 0,5 g; feine Nadeln vom Schmp. 217/218°.

4,820 mg Subst.: 8,250 mg $CO_2$ und 2,710 mg $H_2O$;
3,525 mg Subst.: 0,372 ccm $N_2$ (23°, 764 mm).
$C_8H_{14}O_5N_2$ Ber. C 47,0 H 6,10 N 12,2.
Gef. C 46,7 H 6,34 N 12,2.

### 2-(Triacetylrhamnosido)-imidazol.

0,5 g Imidazolsilber wurden mit 1 g Acetobromrhamnose[52]) in 25 ccm trockenem Xylol 15 Minuten gekocht und die heiße

[51]) B. **62**, 1613 (1929).

[52]) E. Fischer, M. Bergmann und Rabe, B. **53**, 2371 (1920). Man kristallisiert die Acetobromrhamnose am besten aus viel Petroläther um: Dicke, lange Prismen vom Schmp. 72/73°.

Lösung in 200 ccm trockenen Petroläther filtriert. Aus dem Petroläther schieden sich kleine, farblose, prismatische Kristalle ab, die zu kugligen Aggregaten vereinigt waren. Nach dem Absaugen wurden sie aus sehr wenig Benzol umkristallisiert. 0,15 g kleine, weiße, glänzende Kristalle vom Schmp. 177/179°.

2,732 mg Subst.: 0,204 ccm $N_2$ (22°, 765 mm).
$C_{15}H_{20}O_7N_2$ Ber. N 7,9.
Gef. N 8,7.

### 2-Rhamnosido-imidazol.

0,5 g 2-(Triacetylrhamnosido)-imidazol wurden in 13 ccm Methanol gelöst, mit 20 Tropfen 0,1 n Natriummethylatlösung versetzt und 5 Minuten gekocht. Dann wurde über Nacht stehen gelassen und der Methanol im Vakuum abgedampft. Der zurückbleibende Sirup kristallisierte beim Uebergießen mit Petroläther. Als nach einigem Stehen alles kristallin war, wurde abgesaugt und zweimal aus Propionsäureäthylester umkristallisiert: Farblose, sternförmig angeordnete, prismatische Nadeln vom Schmp. 153-156°.

4,943 mg Subst.: 9,320 mg $CO_2$ und 2,800 mg $H_2O$.
$C_9H_{11}O_4N_2$ Ber. C 50,4 H 6,53.
Gef. C 51,5 H 6,34.

### Versuch zur Hydrolyse der Glucoside von Uracil und Imidazol.

Uracil-3-glucosid von Hilbert und Johnson[53]) —110,6 mg.— und Imidazolglucosid — 102,8 mg — wurden mit 24,15%iger Schwefelsäure auf 5 ccm aufgefüllt.

Die Lösung des Imidazolglucosids drehte im Dezimeterrohr: + 0,062 $(\alpha)_D$: + 3,015.
die Lösung des Uracilglucosids drehte im Dezimeterrohr: + 0,050 $(\alpha)_D$: + 2,26.

Nach 8tätigem Erhitzen auf 50° hatte sich die Drehung noch nicht geändert[54]).

### Zur Darstellung von Imidazol nach Maquenne[55]).

Die besten Resultate werden erhalten, wenn man nach folgendem Verfahren vorgeht:

50 g Dinitroweinsäure[56]) werden schnell durch Umschütteln in 200 ccm kaltem Wasser gelöst und mit 250 ccm 10%iger wässriger Urotropinlösung versetzt. Dann gibt man auf einmal 150 ccm 25%iges Ammoniak dazu und kühlt die sich rasch erwärmende

---

[53]) Am. Soc. **53**, 4491 (1930).

[54]) Polarisationsrohr nach Bergmann, Polanyi und Szabo, Z. physik. Chem. Abt. B. **20**, 161 (1933).

[55]) Ann. Chim. (6) **24**, 528 (1891). Vgl. Fargher und Pyman, Soc. **115**, 227 (1919).

[56]) Osten, A. **343**, 153 (1905).

Reaktionsflüssigkeit unter der Wasserleitung auf 15° ab. Man hält bei dieser Temperatur, bzw. kühlt immer von neuem, bis die Flüssigkeit sich von allein nicht mehr erwärmt. Dann versetzt man mit 15 ccm Alkohol und gibt dann allmählich und unter Kühlung 150 ccm conz. Salzsäure hinzu. Beim Zugeben der Salzsäure muß man darauf achten, daß die Reaktion, die unter starkem Aufschäumen — N O und $N_2$ Entwicklung — vor sich geht, nicht zu heftig wird. Imidazoldicarbonsäure fällt als schwerlösliches, gelbes Pulver aus, das abgesaugt und mit Wasser und Alkohol gewaschen wird und im rohen Zustand auf Imidazol weiterverarbeitet werden kann. Ausbeute: 4,6 bis 6,5 g.

Durch trockene Destillation in kleinen Anteilen von 4 g erhält man das Imidazol[57]). Das Imidazol wird schließlich durch Vakuumdestillation gereinigt. Kp. $_{14\ mm}$ 138°.

### Silbersalz des Imidazols.

14,2 g Imidazol in 100 ccm Wasser wurden zuerst mit einer Lösung von 39 g Silbernitrat in 120 ccm Wasser, dann mit 78 ccm 25%igem Ammoniak versetzt. Der ausfallende, weiße, pulvrige Niederschlag wurde mit Wasser, Alkohol und Aether gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 31 g Imidazolsilber.

0,1734 g Subst.: 0,1065 g Ag.
$C_3H_3N_2Ag$ Ber. Ag 61,7.
Gef. Ag 61,4.

[57]) Vgl. Ruggli und Henzi, Helv. **32**, 363 (1929). Das Verfahren von Waser und Gratsos, Helv. **31**, 952 (1928) stellt meiner Meinung nach keine Verbesserung dar.

Es ist mir ein tief empfundenes Bedürfnis, meinem verehrten Lehrer, dem Herr Privatdozenten Dr. Ernst Bergmann für die stete, selbstlose Hilfe zu danken, die er mir bei der Ausführung dieser Arbeit angedeihen ließ.

## Lebenslauf.

Am 6. 9. 1909 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Otto Heimhold in Berlin geboren. Ostern 1928 bestand ich die Reifeprüfung auf der städtischen Schulfarm Insel Scharfenberg in Berlin-Tegel mit dem Reifezeugnis einer Oberrealschule. Ich studierte dann an der Universität Berlin. Vom Sommersemester 1929 an widmete ich mich dem Studium der Chemie. Im Januar 1931 bestand ich das erste, im Juli 1931 bzw. Mai 1932 das zweite Verbandsexamen. Vorliegende Arbeit wurde im Laboratorium des Herrn Professor Dr. Schlenk vom Mai 1932 bis Mai 1933 ausgeführt.